Canada Communicable Disease Report ◆ Relevé des maladies transmissibles au Canada

CCDR·RMTC

1 June 2003 • Volume 29 • Number 11 | le 1er juin 2003 • Volume 29 • Numéro 11

ISSN 1188-4169

Contained in this issue:

- Cluster of Severe Acute Respiratory Syndrome Cases Among Protected Health Care Workers – Toronto, April 2003 93
- Modelling the costs and effects of a universal infant immunization program using conjugated pneumococcal vaccine in British Columbia 97

Contenu du présent numéro :

- Grappe de cas du syndrome respiratoire aigu sévère chez les travailleurs de la santé protégés — Toronto, Canada, avril 2003 93
- Modélisation des coûts et des effets d'un programme d'immunisation infantile universelle par le vaccin conjugué contre le pneumocoque en Colombie-Britannique 97

CLUSTER OF SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CASES AMONG PROTECTED HEALTH CARE WORKERS – TORONTO, APRIL 2003

Infections among health care workers (HCWs) have been a common feature of severe acute respiratory syndrome (SARS) since its emergence. The majority of these infections have occurred in locations where infection control precautions either had not been instituted or had been instituted but were not followed. Recommended infection control precautions include the use of negative pressure isolation rooms where available; N95 or higher level of respiratory protection; gloves, gowns, and eye protection; and careful hand hygiene. This report summarizes a cluster of SARS among HCWs in a hospital that occurred despite apparent compliance with recommended infection control precautions[1].

The index patient was a Canadian family physician aged 54 years with a history of hyperlipidemia, hypertension, and noninsulin-dependent diabetes controlled with oral medications. During 1-2 April, 2003, he examined three patients who were family members involved in a community cluster of SARS in Toronto, Ontario[2]. No infection control precautions were used. On 4 April, he had fever, myalgia, headache, mild diarrhea, and a dry cough; on medical evaluation, he had a clear chest radiograph, but he continued to feel ill during home isolation. On 8 April, he was reevaluated and found to have a left upper lobe infiltrate on a repeat chest radiograph; he was admitted to the SARS ward of hospital A.

Over the next several days the patient remained febrile with increasing cough, although his diarrhea resolved. On 12 April, the patient's temperature reached 40.4° C (104.7° F), his chest radiograph showed worsening pneumonia, and he required supplemental oxygen for hypoxia. He was treated with ipratropium bromide and albuterol sulfate by metered dose inhaler, intravenous (IV) ribavirin, and steroids. On 12 April, he had a nearly constant cough and was assessed for transfer to the intensive care unit (ICU). On 13 April, the patient was transported to the ICU in a wheelchair on 100% oxygen through nonrebreather facemask.

Soon after his arrival in the ICU, his measured oxygen saturation decreased to 60%, and he was placed on positive pressure ventilation through facemask (BiPAP). Because of severe cough and agitation, he removed the mask repeatedly despite administration of intravenous (IV) sedation. After an approximately 2-hour attempt to provide oxygen through BiPAP, the patient was intubated. During intubation, he had frothy secretions that later obstructed

GRAPPE DE CAS DU SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SÉVÈRE CHEZ LES TRAVAILLEURS DE LA SANTÉ PROTÉGÉS — TORONTO, CANADA, AVRIL 2003

Des cas de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) sont couramment observés chez les travailleurs de la santé depuis l'émergence de cette infection. La plupart des cas sont survenus dans des établissements où les précautions destinées à prévenir la transmission des infections n'étaient pas appliquées ou observées. Les mesures recommandées englobent l'usage de chambres d'isolement en pression négative, lorsqu'elles sont disponibles, l'usage d'une protection respiratoire de niveau N95 ou supérieure, le port de gants, de blouses et d'une protection oculaire, et, enfin, une hygiène rigoureuse des mains. Le présent rapport fait le point sur une grappe de cas de SRAS chez des travailleurs de la santé en milieu hospitalier en dépit de l'observance apparente des mesures recommandées de lutte anti-infectieuse[1].

Le patient index est un médecin de famille canadien âgé de 54 ans qui a des antécédents d'hyperlipidémie, d'hypertension et de diabète non insulino-dépendant maîtrisé par des hypoglycémiants oraux. Les 1er et 2 avril 2003, il examine trois patients membres d'une famille faisant partie d'une grappe communautaire de cas de SRAS à Toronto (Ontario)[2]. Le médecin ne prend aucune précaution pour prévenir la transmission de l'infection. Le 4 avril, il présente une fièvre, des myalgies, des céphalés, une diarrhée légère et une toux sèche. À l'évaluation médicale, sa radiographie pulmonaire est normale, mais il continue de se sentir malade durant l'isolement à domicile. Le 8 avril, il est réévalué, et la radiographie pulmonaire montre un infiltrat au niveau du lobe supérieur gauche. Il est admis à l'unité du SRAS de l'hôpital A.

Au cours des quelques jours suivants, le patient est toujours fébrile, sa toux s'exacerbe, mais la diarrhée se résorbe. Le 12 avril, sa température atteint 40,4 °C (104,7 °F), sa radiographie pulmonaire révèle une aggravation de la pneumonie et il a besoin d'oxygène en raison d'une hypoxie. On lui administre du bromure d'ipratropium et du sulfate d'albutérol par aérosol doseur, de la ribavirine par voie intraveineuse (IV) et des stéroïdes. Le 12 avril, il présente une toux quasi constante et on l'évalue en prévision de son transfert à l'unité des soins intensifs (USI). Le 13 avril, le patient est transporté à l'USI dans un fauteuil roulant; il reçoit un apport d'oxygène à 100 % par un masque à oxygène sans réinspiration.

Peu de temps après son arrivée à l'USI, sa saturation en oxygène mesurée chute à 60 % et il est placé sous ventilation en pression positive au moyen d'un masque (BiPAP). Mais il est en proie à une toux sévère et à une grande agitation, et retire le masque à plusieurs reprises malgré une sédation par voie IV. Après 2 heures de tentatives infructueuses pour lui administrer de l'oxygène au moyen du BiPAP, on décide d'intuber le patient. Durant l'intubation, il produit des sécrétions mousseuses abondantes qui finissent

the ventilator tubing, requiring disconnection and drainage. Once supported with mechanical ventilation, the patient was sedated further by using IV midazolam/morphine sulfate.

Later that evening, the patient was switched from assist-control ventilation to high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) because of continued inadequate oxygenation. At this point, the patient's condition stabilized, and he was maintained on HFOV for 7 days, after which he was switched back to assist-control mode. As of 14 May, the patient remained in critical condition. Both a sputum sample collected from the patient on 13 April and a stool sample collected on 5 May were positive for the SARS-associated coronavirus (SARS-CoV) by polymerase chain reaction.

Between 15 and 21 April, nine HCWs who had cared for this patient around the time he was intubated developed illnesses consistent with the World Health Organization case definitions for suspect or probable SARS[3]; another two HCWs had symptoms that were not consistent with the case definition (Table 1). Six of these 11 HCWs had been present during the intubation procedure. Interviews with affected HCWs indicated that they all had worn the recommended personal protective equipment (PPE) each time they entered the patient's room, including gown, gloves, PCM2000™ duckbill masks (Kimberly Clark Health Care, Roswell, GA), and goggles with or without an overlying face shield.

The room in which the intubation took place was at negative pressure to the hallway, and all air was vented to the outside after high-efficiency particulate air filtration; however, no anteroom was available, and removal of PPE took place in a staged manner both inside and outside the room, with the door kept closed between each entry and exit. Understanding the correct order to remove PPE (i.e. gloves first followed by mask and goggles) varied among HCWs.

Masks worn by HCWs inside ICU rooms and halls were changed on leaving each patient's room; however, no formal respiratory protection program existed at the hospital, and individual workers had not been fit tested. In addition, the primary nurse for the patient had a small beard and reported that his mask did not fit well. Although he wore both a PCM2000™ and a surgical mask with face shield, he could sometimes feel air entering around the sides of his mask.

Editorial note

Transmission of SARS appears to result primarily from direct patient contact or contact with large respiratory droplets within the close vicinity of an infected person. Despite apparent limited modes of transmission, SARS has been known to spread extensively among HCWs in various settings. For example, among 138 cases of secondary and tertiary spread in Hong Kong, 85 (62%) occurred among HCWs[4]; among 144 cases in Toronto, 73 (51%) were HCWs[5]. SARS infection of HCWs might be related to increased contact with respiratory secretions, contact with patients during a more contagious phase of critical illness, contact with particular patients at increased likelihood of spreading SARS (i.e. super-spreaders), or exposure to aerosol-generating patient care procedures[6].

Health Canada and CDC are aware of several unpublished reports of SARS clusters among unprotected HCWs involved with intubation, both in Canada and outside North America. The cluster described in this report might be unique, as HCWs appear to have followed infection control precautions recommended by Health Canada. The Health Canada recommendations, although similar to those of CDC, differ from CDC guidelines with respect to respiratory

par obstruer les tubulures du ventilateur et exigent le débranchement et le drainage de celui-ci. Une fois sous ventilation mécanique, le patient reçoit d'autres sédatifs, soit du midazolame/sulfate de morphine par voie IV.

Plus tard le même soir, le patient passe de l'assistance ventilatoire à la ventilation à haute fréquence par oscillation (VHFO) parce que son oxygénation est toujours inadéquate. À ce stade, l'état du patient se stabilise et il est maintenu sous VHFO pendant 7 jours, après quoi il a été replacé sous simple assistance ventilatoire. Le 14 mai, le patient se trouve toujours dans un état critique. L'échantillon d'expectorations prélevés chez le patient le 13 avril et l'échantillon de selles prélevées le 5 mai se révèlent tous deux positifs pour le coronavirus associé au SRAS (CoV-SRAS) par amplification par la polymérase (PCR).

Entre le 15 et le 21 avril, neuf travailleurs de la santé qui ont prodigué des soins à ce patient au cours de la période entourant son intubation sont atteints des maladies correspondant à la définition de cas de l'Organisation mondiale de la Santé pour le SRAS suspect ou probable[3]. Deux autres travailleurs de la santé affichent des symptômes qui ne correspondent pas à la définition de cas (tableau 1). Six de ces 11 travailleurs de la santé ont assisté à l'intubation. Des entrevues réalisées auprès des travailleurs de la santé touchés ont révélé qu'ils ont tous porté l'équipement de protection individuelle recommandé chaque fois qu'ils sont entrés dans la chambre du patient, y compris des blouses, des gants, des masques chirurgicaux de type bec-de- canard PCM2000MC (Kimberly Clark Health Care, Roswell, Georgia), et des verres protecteurs avec ou sans écran facial.

La salle dans laquelle l'intubation a eu lieu était en pression négative par rapport au corridor, et tout l'air était évacué vers l'extérieur après filtration à travers un filtre absolu; cependant, cette salle n'avait pas d'antichambre, et les vêtements de protection individuelle étaient enlevés par étape tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la salle, la porte étant maintenue fermée entre chaque entrée et sortie. La compréhension de l'ordre correct dans lequel l'équipement de protection individuelle doit être enlevé (c.-à-d. les gants en premier, puis le masque et les verres protecteurs), variait parmi les travailleurs de la santé.

Les masques portés par les travailleurs de la santé à l'intérieur des chambres et des corridors de l'unité des soins intensifs étaient changés au moment de quitter la chambre de chaque patient. Il n'existait cependant aucun programme officiel de protection respiratoire à cet hôpital et les travailleurs n'avaient pas subi d'essais d'ajustement des masques. En outre, l'infirmier de soins intégraux du patient portait une barbiche et a indiqué que son masque n'était pas bien ajusté. Même s'il portait à la fois le masque de type bec-de-canard PCM2000MC et un masque chirurgical avec un écran facial, il pouvait parfois sentir de l'air pénétrer autour des côtés de son masque.

Note de la rédaction

Il semble que la transmission du SRAS résulterait principalement du contact direct avec un patient ou du contact avec de grosses gouttelettes respiratoires à proximité d'une personne infectée. Même si les modes de transmission semblent limités, il a été établi que le SRAS se propage largement parmi les travailleurs de la santé dans divers milieux. Par exemple, sur les 138 cas de propagation secondaire et tertiaire à Hong-Kong, 85 (62 %) sont survenus chez des travailleurs de la santé[4]; sur les 144 cas survenus à Toronto, 73 (51 %) étaient des travailleurs de la santé[5]. L'infection des travailleurs de la santé par le SRAS pourrait être imputable à un contact accru avec des sécrétions respiratoires, au contact avec les patients durant un stade plus contagieux de la maladie critique, au contact avec des patients particuliers à risque accru de transmettre le SRAS ou à l'exposition à des interventions génératrices d'aérosols[6].

Santé Canada et les CDC sont au courant de plusieurs rapports non publiés de grappes de cas de SRAS parmi des travailleurs de la santé non protégés qui ont pris part à des intubations, tant au Canada qu'à l'extérieur de l'Amérique du Nord. La grappe de cas décrite dans le présent rapport pourrait être unique étant donné que les travailleurs de la santé semblent avoir pris les précautions recommandées par Santé Canada lesquelles recommandent l'usage de respirateurs «équivalents à N95»[8] et diffèrent des lignes directrices

Table 1. Characteristics of health care workers who had symptoms of severe acute respiratory syndrome (SARS) following exposure to the index patient during the time of his intubation – Toronto, 15-21 April, 2003

Tableau1. Travailleurs de la santé ayant manifesté des symptômes du SRAS après avoir été exposés au cas de référence pendant la période de son intubation

Health care worker	Symptom onset date	Suspect or probable SARS case	Occupation	Exposure
Travailleur de la santé	**Date de début des symptômes**	**Cas suspect ou probable de SRAS**	**Occupation**	**Exposition**
1	April 15	Suspect	Respiratory therapist	Provided care before, during, and after intubation in ICU*
1	15 avril	Suspect	Inhalothérapeute	A fourni des soins avant, pendant et après intubation aux soins intensifs.
2	April 16	Suspect	ICU nurse assigned primarily to another patient	Provided care before, during, and after intubation in ICU
2	16 avril	Suspect	Infirmière des soins intensifs principalement assignée à un autre patient	A fourni des soins avant, pendant et après intubation aux soins intensifs.
3	April 16	Suspect	ICU primary nurse	Provided care before, during, and after intubation in ICU
3	16 avril	Suspect	Infirmière principale des soins intensifs	A fourni des soins avant, pendant et après intubation aux soins intensifs.
4	April 16	Suspect	Respiratory therapist	Provided care before, during, and after intubation in ICU
4	16 avril	Suspect	Inhalothérapeute	A fourni des soins avant, pendant et après intubation aux soins intensifs.
5	April 16	Probable	Ward physician	Examined patient on ward during morning of 13 April
5	16 avril	Probable	Médecin de section	A examiné le patient du service le matin du 13 avril.
6	April 17	Probable	ICU physician	Provided care before, during, and after intubation in ICU
6	17 avril	Probable	Médecin des soins intensifs	A fourni des soins avant, pendant et après intubation aux soins intensifs.
7	April 17	Suspect	ICU charge nurse	Provided care before, during, and after intubation in ICU
7	17 avril	Suspect	Infirmière responsable des soins intensifs	A fourni des soins avant, pendant et après intubation aux soins intensifs.
8	April 18	Suspect	ICU physician	Examined patient on ward during early morning of 13 April
8	18 avril	Suspect	Médecin des soins intensifs	A examiné le patient du service tôt le matin du 13 avril.
9	April 18	Suspect	Radiology technician	Performed chest radiograph of patient on ward during early morning of 13 April
9	18 avril	Suspect	Technicien en radiologie	A pris des radiographies du patient du service tôt le matin du 13 avril.
10	April 18	Not a case†	ICU nurse assigned primarily to another patient	Provided care after intubation in ICU
10	18 avril	Pas un cas†	Infirmière des soins intensifs assignée principalement à un autre patient	A fourni des soins après intubation aux soins intensifs.
11	April 21	Not a case‡	ICU physician	Provided care before intubation in ICU
11	21 avril	Pas un cas‡	Médecin des soins intensifs	A fourni des soins avant l'intubation aux soins intensifs.

* Intensive care unit

† Illness marked by headache, cough, and diarrhea but without fever

‡ Illness marked by cough and infiltrate on chest radiograph but without fever

† Maladie se caractérisant par un mal de tête, de la toux et de la diarrhée, mais pas de fièvre.

‡ Maladie se caractérisant par de la toux et une infiltration apparente sur une radiographie du torse, mais pas de fièvre.

protection. CDC guidelines specify use of respirators approved by the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) rated at an N95 level of protection or greater[7]. Health Canada recommends use of "N95 equivalent" respirators[8]. The respirators used in hospital A, although compliant with Canadian public health recommendations, were not NIOSH approved. In addition, at the time these exposures occurred, fit testing was not recommended by Canadian public health authorities; such testing has been mandated in the United States since 1972.

Endotrachial intubation might cause an awake or a semiconscious patient to cough and often necessitates open suctioning of respiratory secretions. In addition, other potentially aerosol-generating procedures were performed on this patient, including BiPAP, during which air might be forced out around the facemask and thereby aerosolize secretions, and HFOV, during which exhaust from the ventilator tubing is more likely to escape without passing through an antibacterial/antiviral filter. The patient also was in his second week of illness with clinical deterioration and severe cough, possibly explaining why HCWs who were exposed to the patient only

des CDC qui prévoient l'usage de respirateurs homologués par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) offrant un niveau de protection N95 ou supérieur[7]. Même s'ils étaient conformes aux recommandations canadiennes en matière de santé publique, les respirateurs utilisés dans l'hôpital A n'étaient pas homologués par le NIOSH. En outre, au moment où sont survenues les expositions, les autorités canadiennes de la santé publique ne recommandaient pas qu'on procède à des essais d'ajustement; ces essais sont obligatoires aux États-Unis depuis 1972.

L'intubation endotrachéale pourrait provoquer une toux chez les patients éveillés ou semi-conscients et nécessite souvent l'aspiration ouverte des sécrétions respiratoires. En outre, d'autres interventions qui pourraient générer des aérosols ont été pratiquées sur ce patient, dont le BiPAP, au cours duquel de l'air pourrait être expulsé autour du masque et provoquer la mise en suspension dans l'air des sécrétions, et la ventilation à haute fréquence par oscillation (VHFO) durant laquelle l'air évacué par les tubulures du ventilateur risque davantage de s'échapper sans passer à travers un filtre anti-bactérien/anti-viral. Le patient était dans la seconde semaine de sa maladie et affichait une détérioration clinique et une toux sévère, ce qui pourrait expliquer

before his transfer to the ICU became infected, as the viral loads of patients at this stage of illness appear high[9].

Direct contact with the patient or contact with an environment contaminated by large respiratory droplets might have led to HCWs infecting themselves as they removed their PPE. Even in the best of circumstances, correct use of PPE might be suboptimal. If contact or droplet spread alone were responsible for this cluster, a lapse in technique would be required on the part of each infected HCW. Many HCWs apparently lacked a clear understanding of how best to remove PPE without contaminating themselves. Alternatively, aerosolizing procedures or the patient's own cough might have led to airborne spread, and either the level of respiratory protection used or the manner in which it was used did not prevent transmission.

This cluster is part of a larger number of cases in HCWs in hospitals in the greater Toronto area who have become infected while caring for SARS patients since directives for contact, droplet, and airborne precautions were instituted at the provincial level on 28 March[1]. Further investigation is necessary to determine factors associated with transmission despite the apparent use of recommended infection control precautions.

HCWs caring for SARS patients should be properly trained in the correct use and removal of PPE. Patients who are experiencing rapid clinical progression with severe cough during their second week of illness should be considered particularly infectious. Procedures that might generate aerosols (e.g. nebulized medications, BiPAP, or HFOV) should be avoided if possible. When intubation is necessary, measures should taken to reduce unnecessary exposure to HCWs, including reducing the number of HCWs present and adequately sedating or paralyzing the patient to reduce cough. Infection control precautions for SARS are available on the Health Canada SARS Website at <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/sars-sras/prof_e.html#control> or at <http://www.SARS.gc.ca>: click on Health Professionals and then Infection Control.

References

1. Health Canada. *SARS among Ontario health care workers – SARS epidemiologic summaries: April 26, 2003*. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/sars-sras/pef-dep/sars-es20030426_e.html>.
2. Health Canada. *Epi-Update: interim report on the SARS outbreak in the Greater Toronto Area, Ontario, Canada, April 24, 2003*. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/sars- sras/pef-dep/gta-20030424_e.html>.
3. World Health Organization. *Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS)*. URL: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en>.
4. Lee N, Hui D, Wu A et al. *A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong*. N Engl J Med 2003. URL: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030685v2.pdf>.
5. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA et al. *Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the Greater Toronto Area*. JAMA 2003. URL: <http://jama.ama- assn.org/cgi/reprint/289.21.JOC30885v1.pdf>.
6. Seto WH, Tsang D,Yung RW et al., and Advisors of Expert SARS Group of Hospital Authority. *Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS)*. Lancet 2003;361:1519–20.
7. CDC. *Interim domestic guidance on the use of respirators to prevent transmission of SARS, May 6, 2003*. URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/respirators.htm>.

pourquoi les travailleurs de la santé qui ont été exposés au patient uniquement avant son transfert à l'unité de soins intensifs ont contracté l'infection, car les charges virales des patients semblent élevées à ce stade de la maladie[9].

Le contact direct avec le patient ou un contact avec un environnement contaminé par de grosses gouttelettes respiratoires pourrait expliquer pourquoi les travailleurs de la santé se seraient infectés en enlevant leur équipement de protection individuelle. Même dans les meilleures circonstances, l'usage correct de l'équipement de protection individuelle pourrait être sous-optimal. Si la propagation par contact ou par micro-gouttelettes seulement était responsable de cette grappe de cas, il faudrait que chaque travailleur de la santé infecté ait appliqué incorrectement la technique. Il semble que de nombreux travailleurs de la santé ne comprennent pas clairement comment enlever correctement l'équipement de protection individuelle sans se contaminer. De plus, les interventions provoquant la mise en suspension dans l'air des sécrétions ou une toux chez le patient pourraient avoir été à l'origine de la transmission par voie aérienne et le niveau de protection respiratoire utilisé ou encore la façon dont elle a été utilisée n'a pas permis de prévenir la transmission.

Cette grappe fait partie d'un nombre plus grand de cas chez les travailleurs de la santé dans les hôpitaux du Grand Toronto qui ont contracté l'infection en prodiguant des soins aux patients atteints de SRAS depuis que les directives relatives aux précautions contre la transmission par contact, par gouttelettes et par voie aérienne ont été appliquées à l'échelle provinciale le 28 mars[1]. Il faudrait effectuer des enquêtes plus poussées pour déterminer les facteurs qui sont associés à la transmission malgré l'usage apparent des précautions recommandées en matière de lutte anti-infectieuse.

Il importe de fournir aux travailleurs de la santé qui prodiguent des soins aux patients atteints de SRAS une formation appropriée concernant la façon d'utiliser et de retirer correctement l'équipement de protection individuelle. Les patients chez qui l'on observe une évolution clinique rapide marquée par une toux sévère au cours de la deuxième semaine de maladie devraient être considérés comme particulièrement infectieux. Toutes les interventions susceptibles de générer des aérosols (p. ex., administration de médicaments au moyen d'un nébulisateur, BiPAP ou VHFO) devraient être évitées dans la mesure du possible. Lorsqu'il est nécessaire d'intuber le patient, il faudrait prendre des mesures visant à réduire toute exposition non nécessaire des travailleurs de la santé, dont réduire le nombre de travailleurs de la santé présents et administrer un sédatif ou un paralysant adéquat au patient afin de réduire la toux. Les précautions de lutte anti-infectieuses pour le SRAS sont disponibles sur le site Web du SRAS de Santé Canada à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/sars-sras/prof_f.html#control. ou Http:www.SARS.gc.ca et cliquez sur Professionnels de la santé et ensuite Contrôle des infections.

Références

1. Santé Canada. *Le SRAS chez les travailleurs de la santé de l'Ontario—sommaires épidémiologiques du SRAS: 26 avril 2003*. Disponible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/sars-sras/pef-dep/sars-es20030426_f.html.
2. Santé Canada. *Mise à jour épidémiologique: rapport intérimaire sur la flambee du SRAS dans la région du Grand Toronto, Ontario, Canada, 24 avril 2003*. Disponible à l'adresse http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/sars-sras/pef-dep/gta-20030424_f.html.
3. Organisation mondiale de la Santé. *Définitions de cas à des fins de surveillance du Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS)* Disponible en anglais à l'adresse :www.who.int/csr/sars/casedefinition/en.
4. Lee N, Hui D, Wu A, et al. *A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong*. N Engl J Med 2003. Disponible à l'adresse :http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa030685v2.pdf.
5. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. *Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the Greater Toronto Area*. JAMA 2003. Disponible à l'adresse : http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/289.21.JOC30885v1.pdf.
6. Seto WH, Tsang D,Yung RW, et al., and Advisors of Expert SARS Group of Hospital Authority. *Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS)*. Lancet 2003;361:1519–20.
7. CDC. *Interim domestic guidance on the use of respirators to prevent transmission of SARS, May 6, 2003*. Disponible à l'adresse : http://www.cdc.gov/ncidod/sars/respirators.htm.

8. Health Canada. *Infection control guidance for respirators (masks) worn by health care workers – frequently asked questions, revised April 17, 2003*. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb- dgspsp/sars-sras/ic-ci/sars-respmasks_e.html>.
9. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC et al., and members of the HKU/UCH SARS Study Group. *Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study*. Lancet 2003. URL: <http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf>.

Source: *M Ofner, Division of Blood Safety, Nosocomial and Occupational Infections, Health Canada; M Lem and S Sarwal, Field Epidemiology Training Program, Health Canada; M Vearncombe and A Simor, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada; SARS Investigative Team, CDC.*

MODELLING THE COSTS AND EFFECTS OF A UNIVERSAL INFANT IMMUNIZATION PROGRAM USING CONJUGATED PNEUMOCOCCAL VACCINE IN BRITISH COLUMBIA

Introduction

Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) is the most common cause of serious bacterial infections in children. Since the implementation of universal infant immunization programs using conjugated *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine in 1992, pneumococcus has replaced Hib as the most common cause of meningitis and septicemia in Canadian children[1]. Pneumococcus is also an important cause of bacterial pneumonia and acute otitis media in children[2-4].

In May 2001, Health Canada approved a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine for use in infants and young children. The seven serotypes represented in the vaccine are responsible for approximately 85% of *S. pneumoniae*-associated invasive pneumococcal disease (PCD) in Canadian children < 5 years of age[3] and cover 73% and 95% of serotypes found to have intermediate and high level resistance to penicillin respectively in Canada[4]. In January 2002, the National Advisory Committee on Immunization issued a statement recommending the newly licensed conjugate pneumococcal vaccine for all children ≤ 23 months[3]. Up to December 2002, only Alberta[5] and Nunavut[6] had implemented publicly funded universal infant immunization programs using this vaccine.

The British Columbia Centre for Disease Control (BCCDC) undertook a review and analysis of epidemiologic and administrative data in 2001 to assess the potential costs and impact of a provincial universal infant immunization program using conjugate pneumococcal vaccine. After this review, BCCDC recommended to the BC Ministry of Health that such a program be implemented. The purpose of this article is to illustrate how readily available health administrative and epidemiologic data, along with published data, can be used to evaluate the cost-effectiveness of such a program. The method described provides a useful template for public health authorities in other jurisdictions to evaluate use of this vaccine in a routine childhood immunization program.

Methods

Current Costs of PCD

Hospitalization data from the BC Ministry of Health were extracted for the years 1992 to 2000 inclusive for children < 5 years of age. ICD-9 codes corresponding to pneumococcal meningitis (320.1), septicemia (038.2), pneumonia (481), PCD site unspecified (041.2), community acquired pneumonia (CAP) (480.1, 480.9, 485, 486), and acute otitis media (AOM) (382.0) were used. Hospitalization data were stratified as intensive care or general medi-

8. Santé Canada. *Guide de prevention des infections pour les respirateurs (masques) portés par les travailleurs de la santé – Foire aux questions, revisé le 17 avril 2003*. Disponible à l'adresse : http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/sars-sras/ic-ci/sars-respmasks_f.html.
9. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al., and members of the HKU/UCH SARS Study Group. *Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study*. Lancet 2003. Available at http://image.thelancet.com/extras/03art4432web.pdf.

Source : *M Ofner, Division de l'hémovigilance et des infections acquises en milieu de soins de santé; M Lem, S Sarwal, Programme de formation en épidémiologie d'intervention, Santé Canada; M Vearncombe, A Simor, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto (Ontario) Canada; SARS Investigative Team, CDC.*

MODÉLISATION DES COÛTS ET DES EFFETS D'UN PROGRAMME D'IMMUNISATION INFANTILE UNIVERSELLE PAR LE VACCIN CONJUGUÉ CONTRE LE PNEUMOCOQUE EN COLOMBIE-BRITANNIQUE

Introduction

Streptococcus pneumoniae (pneumocoque) est la cause la plus courante des infections bactériennes graves chez les enfants. Depuis la mise en œuvre de programmes d'immunisation infantile universelle par le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), en 1992, le pneumocoque a remplacé Hib en tant que cause la plus fréquente de méningite et de septicémie chez les enfants canadiens[1]. Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est également un agent important de pneumonie bactérienne et d'otite moyenne aiguë chez les enfants[2-4].

En mai 2001, Santé Canada a homologué un vaccin conjugué 7-valent contre le pneumocoque destiné aux nourrissons et aux jeunes enfants. Les sept sérotypes présents dans le vaccin sont responsables d'environ 85 % des cas d'infection à pneumocoque (IP) invasive chez les enfants canadiens de < 5 ans[3] et confèrent une protection contre 73 % des sérotypes présentant une résistance intermédiaire à la pénicilline et 95 % des sérotypes très résistants à cet antibiotique au Canada[4]. En janvier 2002, le Comité consultatif national de l'immunisation a publié une déclaration dans laquelle il recommandait l'administration du vaccin conjugué contre le pneumocoque récemment homologué à tous les enfants de ≤ 23 mois[3]. En décembre 2002, parmi les provinces et territoires canadiens, l'Alberta[5] et le Nunavut[6] étaient les seuls à avoir mis en place des programmes publics d'immunisation infantile universelle par ce vaccin.

Le British Columbia Centre for Disease Control (BCCDC) a entrepris un examen et une analyse des données épidémiologiques et administratives de 2001 afin d'évaluer les coûts et les effets possibles d'un programme d'immunisation infantile universelle par le vaccin conjugué contre le pneumocoque. Après cet examen, le BCCDC a recommandé au ministère de la Santé de la C.-B. de mettre en œuvre un tel programme. Le but du présent article est d'illustrer comment des données administratives et épidémiologiques faciles d'accès et utilisées de concert avec des données publiées peuvent servir à évaluer la rentabilité d'un tel programme. La méthodologie décrite pourra servir de modèle aux autorités sanitaires d'autres provinces et territoires qui voudront évaluer l'utilisation de ce vaccin dans le cadre d'un programme d'immunisation infantile systématique.

Méthodologie

Coûts actuels de l'IP

Nous avons extrait les données d'hospitalisation du ministère de la Santé de la C.-B. portant sur les enfants de < 5 ans durant la période de 1992 à 2000 inclusivement. Nous nous sommes servis des codes de la CIM-9 représentant la méningite à pneumocoques (320.1), la septicémie à pneumocoques (038.2), la pneumonie à pneumocoques (481), l'IP de siège non précisé (041.2), la pneumonie acquise dans la communauté (PAC) (480.1, 480.9, 485, 486) et l'otite moyenne aiguë (OMA) (382.0). Nous avons stratifié les données

cal ward care and included length of stay, physician-delivered services in hospital, and per diem cost, unadjusted for inflation.

Data on outpatient visits to a physician for invasive PCD (meningitis, septicemia, pneumonia) and non-invasive PCD (AOM and CAP) were obtained from the provincial Medical Services Plan (MSP). Outpatient physician costs for AOM and CAP attributed to *S. pneumoniae* were based on the proportion of each disease reported to be caused by pneumococcus in published studies[1,7-9]. *S. pneumoniae* has been reported to cause between 17% and 28% of CAP[7,10] and between 18% and 55% of AOM among children < 5 years of age[2,8,11]. In this analysis, we estimated that 22.5% of CAP and 36.5% of AOM were attributable to pneumococcal disease. The mean annual cost, unadjusted for inflation over the study period, was calculated for each category of PCD. In-hospital and outpatient drug costs were not included.

MSP data, which link physician services for ICD-9 coded diagnoses to a unique Personal Health Number, provide an alternative method for estimating crude incidence of PCD severe enough to prompt medical attention. According to this method, for a child presenting more than once in a year with the same ICD-9 coded fee item only one disease event is counted. Estimates of annual PCD incidence among children < 5 derived from Ministry of Health administrative data were compared with estimates of disease incidence from published studies[1,7-9] to further assess the validity of these disease costs. Population data were obtained from BC Ministry of Health Vital Statistics. Analyses were based on a 5-year cumulative live birth cohort over the study period of 210,000 children.

Modelling Costs of a Universal Infant Pneumococcal Vaccine Program

Modelled costs and effects assumed that a program would be integrated into the existing routine infant immunization program without a "catch-up" component. Estimates of annual cost were based on cost data from the year 2000. For four doses of vaccine over the first 18 months of life we assumed an uptake of 90% (approximating the average for infant immunization programs in B.C. over the past decade)[12] and 5% vaccine wastage. The cost per dose of vaccine for a publicly funded program, based on the manufacturer's list price for public health purchase in 2001 (G. DeLisle, Wyeth-Ayerst: personal communication, September 2002), was assumed to be $67.50.

Program delivery costs were based on an estimated 60% of immunizations being delivered by public health personnel and 40% by physicians in their offices, reflecting the average proportions in childhood vaccine delivery for the province. No increased cost to MSP was assumed to accrue from vaccine administered by physicians, since the current physician fee item for an office visit includes up to three injections being given at one office visit without an extra fee being charged. Other costs factored into the analysis included surgical supplies, production of promotional material, clerical support, regional and provincial surveillance, and program evaluation costs. The direct costs of managing vaccine-associated adverse events were not considered.

Modelling Vaccine Program Effects

Steady state annual vaccine program effects were estimated at a point 5 years after program implementation, assuming 90% uptake

d'hospitalisation selon que les patients ont été admis aux soins intensifs ou dans des services de médecine générale. Ces données comprenaient la durée de l'hospitalisation, les services donnés par le médecin à l'hôpital et le coût quotidien non rajusté en fonction de l'inflation.

Nous avons obtenu du Medical Services Plan (MSP) provincial les données concernant les consultations externes pour une IP invasive (méningite, septicémie, pneumonie) et une IP non invasive (OMA et PAC). Nous avons calculé les coûts associés aux consultations externes pour une OMA ou une PAC attribuables à *S. pneumoniae* en nous fondant sur les résultats des études publiées établissant la proportion de chacune de ces maladies attribuable au pneumocoque[1,7-9]. *S. pneumoniae* a été mis en cause dans 17 % à 28 % des cas de PAC[7,10] et dans 18 % à 55 % des cas d'OMA chez les enfants de < 5 ans[2,8,11]. Dans notre analyse, nous avons estimé que le pneumocoque était à l'origine de 22,5 % des cas de PAC et de 36,5 % des cas d'OMA. Nous avons calculé le coût annuel moyen non rajusté en fonction de l'inflation pendant la période d'étude pour chaque catégorie d'IP. Nous n'avons pas inclus le coût des médicaments pour les patients hospitalisés ou vus en consultation externe.

La méthode utilisée par le MSP, soit le couplage des services fournis par le médecin pour les diagnostics codés selon la CIM-9 à un numéro de santé personnel unique, constitue un moyen différent pour estimer l'incidence brute des IP assez graves pour nécessiter des soins médicaux. Selon cette méthode, lorsqu'un enfant se présente plus d'une fois par année chez un médecin pour différents épisodes d'une même maladie d'après le code de la CIM-9, on ne compte qu'un seul épisode de cette maladie. Afin d'évaluer la validité des coûts de la maladie ainsi calculés, nous avons estimé l'incidence annuelle de l'IP chez les enfants de < 5 ans à partir des données administratives du ministère de la Santé et avons comparé ces estimations avec celles de l'incidence de la maladie dans les études publiées[1,7-9]. Nous avons obtenu les données sur la population à partir des statistiques de l'état civil du ministère de la Santé de la C.-B. Nos analyses ont porté sur une cohorte cumulée sur 5 ans des naissances vivantes qui comptait 210 000 enfants au cours de la période d'étude.

Modélisation des coûts d'un programme de vaccination infantile universelle contre le pneumocoque

Nous avons effectué la modélisation des coûts et des effets en présumant que le programme serait intégré au programme systématique d'immunisation infantile existant sans qu'on procède à une vaccination de «rattrapage». Les estimations du coût annuel sont fondées sur les données concernant les coûts de l'an 2000. Nous avons présumé qu'avec quatre doses de vaccin administrés au cours des 18 premiers mois de vie, la fréquentation serait de 90 % (environ la moyenne obtenue par les programmes d'immunisation infantile en C.-B. durant la dernière décennie)[12] et le gaspillage de vaccins, de 5 %. En nous fondant sur le prix courant du fabricant pour les achats en santé publique en 2001 (G. DeLisle, Wyeth-Ayerst : communication personnelle, septembre 2002), nous avons évalué à 67,50 $ le coût unitaire du vaccin dans un programme public.

Nous avons estimé les coûts de mise en œuvre du programme en présumant que 60 % des vaccins seraient administrés par du personnel en santé publique et 40 %, par des médecins dans leur cabinet, ce qui correspond aux proportions moyennes observées pour l'administration des vaccins chez les enfants dans la province. Nous n'avons calculé aucuns frais supplémentaires qui devraient être assumés par le MSP lorsque le vaccin est administré par les médecins, car leurs honoraires actuels pour une consultation en cabinet prévoient jusqu'à trois injections administrées sans frais additionnels. Les autres éléments dont nous avons tenu compte dans l'analyse des coûts comprennent les fournitures chirurgicales, la production de matériel promotionnel, le soutien administratif, la surveillance régionale et provinciale et l'évaluation du programme. Les coûts directs du traitement des effets indésirables liés à la vaccination n'ont pas été pris en compte.

Modélisation des effets du programme de vaccination

Nous avons décidé d'estimer les effets d'un programme stable de vaccination annuelle 5 ans apres sa mise en place en supposant que 90 % des 42 000

of four doses of vaccine in each of five annual provincial birth cohorts of 42,000. Only the direct vaccine effects on children < 5 years of age were considered, no adjustment being made for the potential indirect prevention of PCD (through herd immunity) among eligible, unvaccinated children in this age group. Neither did the model reflect the cumulative longer-term direct or indirect protective effects in a progressively expanding cohort of vaccinated children ≥ 5 years of age beyond 5 years after program implementation.

Incidence rates were calculated using published data[1,9,13,14] and stratifying children < 5 into those < 2 and those from 2 to 4 years of age, to reflect the differential incidence in these age groups. A high and low incidence estimate was assigned for each disease. On the basis of data from a recently published study in Vancouver[9], a case fatality rate of 2% was estimated for invasive PCD[13]. For CAP, a case fatality rate of 0.5% was used[16]. The preventive efficacy of the vaccine was estimated from published estimates to be 89% for all invasive PCD, 11% for CAP, and 7% for AOM[17]. Only direct cost savings for vaccine-attributable prevention of death and illness were calculated.

Cost-effectiveness Analysis

The costs per death avoided and life-year saved were calculated. A prevented death was assumed to be equivalent to 75 life-years saved. Costs per case avoided of each of invasive PCD, CAP, and AOM were also calculated. The analysis was conducted from the perspective of the publicly funded health care system.

Results

From 1992 to 2000, the average annual MSP cost for managing pneumococcal disease was $2.85 million per year (Table 1), ranging between $1.9 million and $ 3.7 million per year. Of these annual MSP costs, invasive PCD accounted for an average of 13.2%, CAP for 27.6% and AOM for 59.2%. Compared with the expected incidence from published data, MSP utilization data appeared to underestimate the incidence of invasive PCD by approximately 33%, CAP by 25% and AOM by 57% (data not shown).

A universal infant program would cost approximately $11.9 million annually in British Columbia (Table 2). Of this, 90% ($10.7 million) is related to vaccine procurement, with only nominal increases in public health nursing costs and no increases in costs associated with physician office visits. The breakdown of costs and the underlying assumptions are detailed in Table 2.

Once a full cohort of children < 5 years old has been vaccinated (i.e. 5 years without any catch-up program), between 71 and 151 cases of invasive PCD per year would be expected to be prevented, along with one to three deaths in the vaccinated cohort (Table 3). An even greater impact on CAP is predicted, between 457 and 877 cases per year being prevented; however, less than one death per year due to CAP would be prevented, as case fatality rates are low. Between 5,662 and 13,865 cases of AOM could also be prevented each year.

Estimated cost savings of $1,042,781 per year would be realized from reductions in acute care services by year 5 of the program (data not shown). Therefore, the incremental (or added) costs resulting from the introduction of the pneumococcal vaccination program would be approximately $10.9 million per year (Table 4). The incremental cost-effectiveness of the new program would range between $76,400 and $164,000 per case of invasive PCD prevented, between $13,000 and $25,000 per case of CAP prevented, and between $835 and $2,050 per case of AOM prevented.

enfants composant chacune des cinq cohortes de naissance annuelle provinciale recevraient quatre doses du vaccin. Nous n'avons pris en considération que les effets directs du vaccin chez les enfants de < 5 ans et n'avons fait aucun rajustement en fonction de la prévention indirecte possible de l'IP (par l'immunité collective) parmi les enfants admissibles non vaccinés de ce groupe d'âge. Le modèle ne tient pas compte non plus des effets protecteurs cumulatifs directs ou indirects qui pourraient se manifester plus de 5 ans après la mise en œuvre du programme dans une cohorte d'enfants vaccinés de ≥ 5 ans dont le nombre s'accroît progressivement.

Nous avons calculé les taux d'incidence en nous servant des données publiées[1,9,13,14] et en classant les enfants de < 5 ans en deux strates, soit ceux de < 2 ans et ceux de 2 à 4 ans, afin de tenir compte de la différence d'incidence dans ces groupes d'âge. Nous avons assigné à chaque maladie une estimation haute et une estimation basse de l'incidence. En nous basant sur les données d'une étude publiée récemment à Vancouver[9], nous avons estimé à 2 % le taux de létalité due aux IP invasives[13]. En ce qui concerne la PAC, nous avons utilisé un taux de létalité de 0,5 %[16]. En nous appuyant sur les estimations publiées, nous avons estimé que l'efficacité préventive du vaccin était de 89 % pour toutes les IP invasives, de 11 % pour la PAC et de 7 % pour l'OMA[17]. Nous avons calculé seulement les économies directes résultant des décès et des maladies évités grâce à la vaccination.

Analyse coût-efficacité

Nous avons calculé les économies pour chaque décès évité et année de vie gagnée. Nous avons supposé qu'un décès évité correspondait à 75 années de vie gagnées. Nous avons aussi calculé les économies correspondant aux cas évités de chacun des types d'IP invasive, de PAC et d'OMA. Pour l'analyse, nous avons présumé que le programme ferait partie intégrante du système public de santé.

Résultats

De 1992 à 2000, les coûts annuels assumés par le MSP pour le traitement de l'infection à pneumocoques ont varié de 1,9 M$ à 3,7 M$ par année, la moyenne s'établissant à 2,85 M$ par année (tableau 1). Les coûts associés à l'IP invasive représentaient en moyenne 13,2 % de ces coûts annuels, ceux liés à la PAC, 27,6 %, et ceux liés à l'OMA, 59,2 %. Comparativement à l'incidence prévue à partir des données publiées, les données d'utilisation du MSP semblaient sous-estimer l'incidence réelle de l'IP invasive d'environ 33 %, celle de la PAC, de 25 % et celle de l'OMA, de 57 % (données non présentées).

Un programme de vaccination infantile universelle coûterait quelque 11,9 M$ par année en Colombie-Britannique (tableau 2). De cette somme, 90 % (10,7 M$) seraient consacrés à l'achat de vaccins. Il n'y aurait qu'une augmentation nominale des coûts liés à l'utilisation d'infirmières hygiénistes et aucune hausse des coûts liés aux consultations dans les cabinets de médecins. La ventilation des coûts et les hypothèses sous-jacentes sont présentées en détail au tableau 2.

Une fois qu'une cohorte complète d'enfants de < 5 ans aura été vaccinée (c.-à-d. 5 ans sans aucun programme de rattrapage), on suppose que dans la cohorte vaccinée, de 71 à 151 cas d'IP invasive et de un à trois décès par année auront été évités (tableau 3). On prévoit des répercussions encore plus grandes sur la PAC, soit entre 457 et 877 cas évités par année; cependant, moins de un décès attribuable à la PAC serait évité chaque année, étant donné que les taux de létalité sont bas. Il serait également possible de prévenir entre 5 662 et 13 865 cas d'OMA chaque année.

Nous estimons qu'à la cinquième année du programme, des économies de 1 042 781 $ par année seraient réalisées en raison de la réduction des services de soins intensifs (données non présentées). Par conséquent, les coûts différentiels (ou ajoutés) résultant de l'introduction du programme de vaccination contre le pneumocoque se chiffreraient à quelque 10,9 M$ de dollars par année (tableau 4). La rentabilité différentielle du nouveau programme serait associée à des coûts variant de 76 400 $ à 164 000 $ par cas d'IP invasive évité, de 13 000 $ à 25 000 $ par cas de PAC évité et de 835 $ à 2 050 $ par cas d'OMA évité. Globalement, le programme coûterait

Table 1. Annual health care costs of pneumococcal disease in British Columbia 1992-2000

Tableau 1. Coût annuel des soins de santé associés à l'infection à pneumocoques en Colombie-Britannique, 1992-2000

				MSP* costs Coûts pour le MSP*	Hospital costs Coûts pour les hôpitaux	% caused by pneumococcus % causé par le pneumocoque	Total cost Coûts totaux	% of cost % des coûts
Invasive pneumococcal disease (PCD)	Infection à pneumocoques (IP)	mean	moyenne	$27,872	$348,754	100	$376,626	13.2%
		low yr**	bas ann.**	$13,122	$144,900	100	$158,022	8.2%
		high yr†	haut ann.†	$56,453	$614,556	100	$671,009	18.3%
Community acquired pneumonia (CAP)	Pneumonie acquise dans la communauté (PAC)	mean	moyenne	$427,522	$3,062,913	22.5[17,18]	$785,348	27.6%
		low yr	bas ann.	$364,209	$2,234,358	22.5	$584,678	30.5%
		high yr	haut ann.	$487,622	$3,739,708	22.5	$951,149	26.0%
Acute otitis media (AOM)	Otite moyenne aiguë (OMA)	mean	moyenne	$4,377,755	$245,610	36.5[18,19]	$1,687,528	59.2%
		low yr	bas ann.	$3,127,147	$94,990	36.5	$1,176,080	61.3%
		high yr	haut ann.	$5,095,272	$494,914	36.5	$2,040,418	55.7%
Combined total costs of PCD	Coûts totaux combinés de l'IP	mean	moyenne				$2,849,503	
		low yr	bas ann.				$1,918,780	
		high yr	haut ann.				$3,662,576	

* MSP – Medical Services Plan (physician billing)
** Low yr – lowest reported annual cost during study period
† High yr – highest reported annual cost during study period
* MSP – Medical Services Plan (facturation par les médecins)
** Bas ann. – coût annuel le plus bas signalé pendant la période d'étude
† Haut ann. – coût annuel le plus haut signalé pendant la période d'étude

Overall, the program would cost between $3 million and $7 million per death avoided, and between $42,000 and $91,000 per life-year saved.

Discussion

Pneumococcal disease imposes a significant toll in illness and death in children < 5 years of age in BC in addition to a substantial economic burden to society as a whole. We estimated that between 1992 and 2000, the direct costs of diagnostic and treatment services related to PCD averaged $2.9 million per year. This analysis likely underestimates the true cost of the disease, as it relies upon disease coding in Ministry of Health administrative databases, which

Table 2. Costs and assumptions of a universal infant vaccination program using conjugate pneumococcal vaccine in British Columbia

Costs	
Vaccine	$10,716,300
Human resources (nurses, clerical)	$926,944
Physician office visits	$0
Vaccination clinic supplies	$54,776
Program surveillance/evaluation	$100,000
Program promotion/communications	$96,647
TOTAL program cost	**$11,894,667**
Assumptions	
Total number immunized (90% of annual birth cohort of 42,000)	37,800
Total number of doses per child	4
Wasted doses (5%)	7,560
Total number of wasted doses	158,760
Nursing minutes per dose	10
Nursing to clerical staff ratio	3
1 nurse-year employment = 1,540 hours	1,540
Clinic supplies – cost per dose	$0.60
Physician vaccine administered at same office visit as other routine childhood vaccines	

entre 3 M$ et 7 M$ par décès prévenu et entre 42 000 $ et 91 000 $ par année de vie gagnée.

Analyse

L'infection pneumococcique impose un lourd tribut en termes de morbidité et de mortalité chez les enfants de < 5 ans en C.-B. en plus de représenter un fardeau économique substantiel pour la société dans son ensemble. Nous avons estimé qu'entre 1992 et 2000, les coûts directs des services de diagnostic et de traitement de l'IP représentaient en moyenne 2,9 M$ par année. Ces chiffres sont probablement sous-estimés par rapport aux coûts réels, car ils s'appuient sur le système de codification de la maladie utilisé

Tableau 2. Coûts et hypothèses relatifs à un programme de vaccination infantile universelle au moyen du vaccin conjugué contre le pneumocoque en Colombie-Britannique

Coûts	
Vaccins	10 716 300 $
Ressources humaines (infirmières, personnel admin.)	926 944 $
Consultations aux cabinets de médecin	0 $
Fournitures pour les cliniques de vaccination	54 776 $
Surveillance et évaluation du programme	100 000 $
Promotion du programme et communications	96 647 $
Coût TOTAL du programme	**11 894 667 $**
Hypothèses	
Nombre total d'enfants immunisés (90 % d'une cohorte de naissance annuelle de 42 000)	37 800
Nombre total de doses par enfant	4
Doses gaspillées (5 %)	7 560
Nombre total de doses gaspillées	158 760
Minutes de soins infirmiers par dose	10
Ratio infirmières/personnel administratif	3
Embauche de 1 infirmière-année = 1 540 heures	1 540
Fournitures pour les cliniques – coût par dose	0,60 $
Vaccin donné par le médecin en même temps que d'autres vaccins infantiles prévus au calendrier	

Table 3. Expected annual effects of a universal pneumococcal conjugate vaccine for infants after 5 years of implementation in British Columbia

Tableau 3. Effets annuels prévus d'un programme de vaccination infantile universelle au moyen du vaccin conjugué contre le pneumocoque en Colombie-Britannique après 5 ans de mise en œuvre

				Invasive PCD		Community acquired pneumonia		Acute otitis media	
				IP invasive		Pneumonie acquise dans la communauté		Otite moyenne aiguë	
				Low	High	Low	High	Low	High
				Bas	Haut	Bas	Haut	Bas	Haut
Incidence	< 2 yrs	Incidence	< 2 ans	0.0009	0.0015	0.01	0.035	0.47	1.42
	2-4 yrs		2-4 ans	0.0001	0.0005	0.03	0.047	0.4	0.8
Mortality rate (%)		Taux de mortalité (%)		0.02	0.02	0.0005	0.0005	0	0
Risk reduction with vaccine		Réduction du risque par le vaccin		0.89	0.89	0.11	0.11	0.07	0.07
Vaccinated population	< 2 yrs	Population vaccinée	< 2 ans	75,600	75,600	75,600	75,600	75,600	75,600
(90% coverage)	2-4 yrs	(couverture vaccinale de 90 %)	2-4 ans	113,400	113,400	113,400	113,400	113,400	113,400
Unvaccinated population	< 2 yrs	Population non vaccinée	< 2 ans	8,400	8,400	8,400	8,400	8,400	8,400
	2-4 yrs		2-4 ans	12,600	12,600	12,600	12,600	12,600	12,600
Expected number of cases w/o vaccine		Nombre prévu de cas sans la vaccination		88.2	189.0	4,620	8,862	89,880	220,080
Expected number of deaths w/o vaccine		Nombre prévu de décès sans la vaccination		1.8	3.8	2.3	4.4	0	0
Expected number of cases with vaccine		Nombre prévu de cas avec la vaccination		17.6	37.6	4,162.6	7,984.7	8,421.8	206,215
Expected number of deaths with vaccine		Nombre prévu de décès avec la vaccination		0.4	0.8	2.1	4.0	0	0
Number of cases avoided		Nombre de cas évités		70.6	151.4	457.4	877.3	5,662	13,865
Number of deaths avoided		Nombre de décès évités		1.4	3.0	0.2	0.4		

Data sources for invasive PCD: incidence[22], mortality[1,23], vaccine efficacy[24,25]
Data sources for community acquired pneumonia: incidence[22], mortality[23], vaccine efficacy[26]
Data sources for acute otitis media: incidence[27,28], vaccine efficacy[29,30]

Sources de données pour l'infection à pneumocoques invasive : incidence[22], mortalité[1,23], efficacité du vaccin[24,25]
Sources de données pour la pneumonie acquise dans la communauté : incidence[22], mortalité[23], efficacité du vaccin[26]
Sources de données pour l'otite moyenne aiguë : incidence[27,28], efficacité du vaccin[29,30]

characteristically lack diagnostic specificity. We adjusted for this by using published data to estimate PCD that may have been reported under nonspecific ICD-9 disease codes for typical clinical presentations of PCD. Furthermore, our analysis did not capture a number of direct costs, such as in-hospital drug costs or day-surgery costs (e.g. tube placement for chronic or recurrent otitis media). Overall, given what appears to be an underestimate of disease incidence when compared with population-derived rates, we expect that these data underestimate the true costs of invasive PCD by 33%, of pnuemococcal pneumonia by 25% and pneumococcal AOM by 57%.

The implementation costs of a universal infant immunization program using conjugated pneumococcal vaccine would be significant, requiring approximately $11.9 million in increased government expenditures. However, even when our analysis is restricted to children < 5 years of age and only up to year 5 of the program, the potential cumulative direct benefits (reduced morbidity and mortality, and cost savings) would be substantial. Although the duration of vaccine-derived protection is unknown, it might be anticipated to extend considerably beyond the age of 5 years, as has been demonstrated with conjugate Hib vaccine since its introduction in Canada in 1992[19]. The high rates of vaccine uptake achieved in universal infant programs along with the potential for reducing nasopharyngeal carriage of the most virulent serotypes of *S. pneumoniae* in targeted and other age groups may increase the overall protective efficacy of the conjugate pneumococcal vaccine, providing indirect protection to non-vaccinees[20,21]. Another potential, long-term indirect benefit that was not quantified may be reduced

dans les bases de données administratives du ministère de la Santé, qui présentent des lacunes en matière de spécificité du diagnostic. Nous avons procédé à un rajustement pour tenir compte de cette sous-estimation probable en nous servant de données publiées pour estimer les cas d'IP qui ont pu être déclarés sous des codes de la CIM-9 non précis, alors qu'il s'agissait de manifestations cliniques typiques d'une IP. Par ailleurs, nous n'avons pas tenu compte dans notre analyse d'un certain nombre de coûts directs comme ceux des médicaments administrés à l'hôpital ou ceux des chirurgies d'un jour (p. ex., insertion d'aérateurs transtympaniques dans les cas d'otite moyenne chronique ou récurrente). Dans l'ensemble, comme l'incidence de la maladie semble sous-estimée lorsqu'on la compare aux taux observés dans la population, nous croyons que les vrais coûts de l'IP sont sous-estimés de 33 %, ceux de la pneumonie à pneumocoques, de 25 %, et ceux de l'OMA à pneumocoques, de 57 %.

Les coûts de mise en œuvre d'un programme de vaccination infantile universelle au moyen du vaccin conjugué contre le pneumocoque seraient élevés : ils entraîneraient une hausse approximative de 11,9 M$ des dépenses gouvernementales. Cependant, même lorsque nous limitons notre analyse aux enfants de < 5 ans et ne dépassons pas la cinquième année du programme, les bienfaits cumulatifs directs éventuels (réduction de la morbidité et de la mortalité et économies) seraient substantiels. Bien qu'on ignore la durée de la protection conférée par le vaccin, on croit qu'elle pourrait s'étendre bien au-delà de l'âge de 5 ans, comme cela s'est produit avec le vaccin conjugué contre Hib depuis son introduction au Canada en 1992[19]. Les taux élevés de fréquentation des programmes de vaccination infantile universelle alliés à la diminution éventuelle du nombre de porteurs nasopharyngés des sérotypes les plus virulents de *S. pneumoniae* (dans les groupes cibles et dans d'autres groupes d'âge) pourraient augmenter l'efficacité globale du vaccin conjugué contre le pneumocoque en fournissant une protection indirecte aux non-vaccinés[20,21]. La réduction du recours aux antibiotiques dans la collectivité pourrait constituer un autre bienfait indirect à long terme que

Table 4. Cost-effectiveness of a universal infant conjugated pneumococcal vaccine program

Tableau 4. Rentabilité d'un programme de vaccination infantile universelle par le vaccin conjugué contre le pneumocoque

				Invasive pneumococcal disease	Community acquired pneumonia	Acute otitis media
1. Disease incidence	**1. Incidence de la maladie**			**Infection à pneumocoques (IP)**	**Pneumonie acquise dans la communauté (PAC)**	**Otite moyenne aiguë (OMA)**
Cases avoided per year	Nombre de cas évités par année	High	Haut	151	877	13,865
		Low	Bas	71	457	5,662
Cost of vaccination program	Coût du programme de vaccination			$11,903,619	$11,903,619	$11,903,619
Cost savings from reduced disease	Économies en raison de la réduction de la morbidité			$335,197	$383,948	$323,636
Incremental cost of vaccine program	Coût différentiel du programme de vaccination			$11,568,422	$11,519,671	$11,579,983
Incremental cost per case avoided	Coût différentiel par décès évité	Low	Bas	$76,410	$13,130	$835
		High	Haut	$163,859	$25,186	$2,045

				Invasive pneumococcal disease
2. Deaths	**2. Décès**			**Infection à pneumocoques (IP)**
Invasive PCD deaths avoided per year	Nombre de décès par IP invasive évités par année	High	Haut	3.0
		Low	Bas	1.4
CAP deaths avoided per year	Nombre de décès par PAC évités par année	High	Haut	0.4
		Low	Bas	0.2
Total deaths avoided per year	Nombre total de décès évités par année	High	Haut	3.4
		Low	Bas	1.6
Cost of vaccination program	Coût du programme de vaccination			$11,903,619
Total cost savings from reduced disease	Économies en raison de la réduction de la morbidité			$1,042,781
Incremental cost of vaccine program	Coût différentiel du programme de vaccination			$10,860,838
Incremental cost per death avoided	Coût différentiel par décès évité	Low	Bas	$3,194,364
		High	Haut	$6,788,024
Incremental cost per life-year saved	Coût différentiel par année de vie gagnée	Low	Bas	$42,592
		High	Haut	$90,507

community antibiotic use, which in turn may slow the emergence and spread of antimicrobial resistance in *S. pneumoniae*[3].

In the years immediately after program implementation, at the 2001 vaccine unit cost ($67.50 per dose) and using the currently recommended four-dose schedule, a new conjugate pneumococcal vaccine program would not be cost-saving to the health care system. Vaccine cost represents over 90% of total program cost, and < 10% of program costs would likely be recovered from direct health care savings due to reduced rates of PCD in the short term. Even though the cost savings are likely underestimated by 30% to 50%, this program would not be cost-saving. However, at a cost-effectiveness of between $42,000 and $91,000 per life-year saved, it is in the range of other demonstrably cost-effective health care interventions, including screening of asymtomatic men for hypertension, peritoneal dialysis for end-stage renal disease, or coronary artery bypass grafting for three-vessel disease[22]. If the impact of reduced morbidity and improved quality of life as a result of vaccine-prevented PCD were also taken into account, this vaccination program would be even more economically attractive.

Other cost-effectiveness studies of this vaccine have reached similar conclusions to ours. The Northern California Kaiser Permanente study also found that a universal infant vaccination program was

nous n'avons pas quantifié; une telle réduction pourrait ralentir l'émergence et la propagation de souches de *S. pneumoniae* résistantes aux antibiotiques[3].

Si l'on prend le coût unitaire du vaccin en 2001 (67,50 $ la dose) et le calendrier de quatre doses recommandé actuellement, un nouveau programme d'immunisation par le vaccin conjugué contre le pneumocoque ne serait pas rentable pour le système de santé dans les années qui suivraient immédiatement la mise en œuvre du programme. Le coût des vaccins représente plus de 90 % des coûts totaux du programme, et moins de 10 % des coûts pourraient vraisemblablement être compensés par les économies directes au chapitre des services de santé attribuables à la réduction des taux d'IP à court terme. Bien que les économies soient probablement sous-estimées de 30 % à 50 %, ce programme ne serait pas rentable. Cependant, avec un rapport coût-efficacité variant de 42 000 $ à 91 000 $ par année de vie gagnée, ce programme ne serait pas plus coûteux que d'autres interventions de santé considérées comme rentables, notamment le dépistage de l'hypertension artérielle chez les hommes asymptomatiques, la dialyse péritonéale chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale terminale ou le pontage aorto-coronarien pour une atteinte vasculaire tritronculaire[22]. Si on prenait en considération les effets liés à la réduction de la morbidité et à l'amélioration de la qualité de vie résultant des IP évitées grâce au vaccin, le programme de vaccination serait encore plus attrayant sur le plan économique.

D'autres analyses coût-efficacité du vaccin ont mené à des conclusions semblables aux nôtres. À la suite de l'étude de Northern California Kaiser Permanente, on a aussi conclu qu'au prix courant du fabricant de 58 $US la

not cost-saving from the societal or the health care payer perspective[18] at the manufacturer's list price of US$58 per dose (approximately Can$90). However, a much higher proportion of program costs – approximately 40% – were recovered in direct cost savings attributable to vaccine-prevented PCD. This increase in cost recovery was likely due to the higher cost of health services in the United States and the inclusion in the analysis of savings in outpatient prescription medications.

A straightforward economic analysis such as that described here, using available administrative health data and published population data, can be a useful tool for informing political decision making about health care resource allocation. Clearly this vaccine, along with other newly licensed vaccines in Canada against varicella and meningococcal serogroup C disease, represent vanguards of a new generation of more expensive vaccine products whose use cannot be expected to save money for ministries of health in the way that currently deployed childhood vaccines have done in the past. Despite a shift in vaccine program cost-benefit to net direct cost, programs such as universal conjugate pneumococcal immunization remain one of the most cost-effective health care interventions available. At the same time, this trend should stimulate applied vaccine research to optimize vaccine dosing, scheduling, and delivery, so that the significant population health benefits of universal immunization offered by these newer but more costly vaccines can be provided to all Canadian children.

Acknowledgements

The authors would like to thank R Hamdi, BC Ministry of Health Planning, Victoria, BC, for collecting the data.

References

1. Bjornson G, Sheifele D, Binder F et al. *Population based incidence rate of invasive pneumococcal infection in children: Vancouver, 1994-1998.* CCDR 2000;26(18):1-4.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.* MMWR 2000(RR-9):1-36.
3. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine.* CCDR 2002;28(ACS-2):1-32. URL: <www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>. Accessed 25 July, 2002.
4. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et al. *Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: implications for new vaccination strategies.* Clin Infect Dis 2000;31:58-61.
5. Alberta Health and Wellness. *Infants to receive routine pneumococcal vaccine.* Press release 12 May, 2002. URL: <www.gov.ab.ca/acn/200205/12336.html>. Accessed 28 August, 2002.
6. Macey JF, Roberts A, Lior L et al. *Outbreak of community acquired pneumonia in Nunavut, October and November 2000.* CCDR 2002;28(16):131-38.
7. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C et al. *Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study.* Pediatr Infect Dis J 1998;17:986-91.
8. Eskola J, Kilpi T. *Potential of bacterial vaccines in the prevention of acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 2000;19:72-8.
9. Teele D, Klein J and the Greater Boston Otitis Media Study Group. *Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective cohort study.* J Infect Dis 1989;160(1):83-94.
10. Turner RB, Lande AL, Chase P et al. *Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations.* J Pediatr 1987;111:194-200.
11. Gilbert D, Moellering Jr. R, Sande M. *The Sanford guide to antimicrobial therapy.* 28th ed. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy Inc., 1998:7.
12. Provincial Health Officer of British Columbia. *Annual report 1999.* Victoria: Ministry of Health of BC, 2000.
13. Denny FW, Clyde WA. *Acute lower respiratory tract infections in non-hospitalized children.* J Pediatr 1986;108(5):635-46.
14. Eskola J, Takala AK, Kilpi TM et al. *Clinical evaluation of new pneumococcal vaccines: the Finnish approach.* Dev Biol Stand 1998;95:85-92.

dose (environ 90 $CAN), un programme de vaccination infantile universelle n'était pas rentable du point de vue de la société ni du payeur des soins de santé[18]. Cependant, une proportion beaucoup plus élevée des coûts du programme (environ 40 %) était récupérée sous forme d'économies directes attribuables à la prévention de l'IP grâce à la vaccination. Cette hausse des coûts récupérés étaient probablement due aux coûts plus élevés des services de santé aux États-Unis et à l'inclusion dans l'analyse des économies réalisées au chapitre des médicaments de prescription pour les malades externes.

Une analyse économique simple comme celle que nous venons de présenter, qui a été effectuée au moyen des données administratives sur la santé accessibles et des données démographiques publiées, peut s'avérer utile pour renseigner les décideurs politiques sur l'allocation des ressources en santé. Il est clair que ce vaccin et d'autres vaccins homologués récemment au Canada contre la varicelle et l'infection par le méningocoque de sérogroupe C constituent les premiers exemples d'une nouvelle génération de vaccins plus chers dont l'usage ne peut entraîner des économies pour les ministères de la Santé comme c'était le cas avec les vaccins administrés actuellement dans l'enfance. Malgré une tendance nouvelle à considérer les coûts directs nets des programmes de vaccination plutôt que leur coût-avantage, les programmes comme le programme d'immunisation universelle au moyen du vaccin conjugué contre le pneumocoque demeurent l'une des interventions en santé les plus rentables qui soient. Cette nouvelle tendance devrait stimuler la recherche appliquée sur les vaccins visant à optimiser les doses et l'administration des vaccins ainsi que le calendrier vaccinal, afin que tous les enfants canadiens puissent profiter des bienfaits importants pour la santé associés à l'administration universelle de ces nouveaux vaccins plus récents mais plus chers.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier R. Hamdi, du ministère de la Planification sanitaire de la C.-B., pour avoir recueilli les données.

Références

1. Bjornson G, Sheifele D, Binder F et coll. *Taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants : Vancouver, 1994-1998.* RMTC 2000;26(18):1-4.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.* MMWR 2000(RR-9):1-36.
3. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque.* RMTC(DCC-2):1-32. URL : <www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>. Contacte le 25 juillet 2002.
4. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et coll. *Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: implications for new vaccination strategies.* Clin Infect Dis 2000;31:58-61.
5. Alberta Health and Wellness. *Infants to receive routine pneumococcal vaccine.* Communiqué de presse 12 mai 2002. URL: <www.gov.ab.ca/acn/200205/12336.html>. Contacte le 28 août 2002.
6. Macey JF, Roberts A, Lior L et coll. *Éclosion de pneumonie communautaire au Nunavut, octobre et novembre 2000.* RMTC 2002;28(16):131-38.
7. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C et coll. *Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study.* Pediatr Infect Dis J 1998;17:986-91.
8. Eskola J, Kilpi T. *Potential of bacterial vaccines in the prevention of acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 2000;19:72-8.
9. Teele D, Klein J et Greater Boston Otitis Media Study Group. *Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective cohort study.* J Infect Dis 1989;160(1):83-94.
10. Turner RB, Lande AE, Chase P et coll. *Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations.* J Pediatr 1987;111:194-200.
11. Gilbert D, Moellering Jr. R, Sande M. *The Sanford guide to antimicrobial therapy.* 28e éd. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy Inc., 1998:7.
12. Provincial Health Officer of British Columbia. *Annual report 1999.* Victoria: Ministry of Health of BC, 2000.
13. Denny FW, Clyde WA. *Acute lower respiratory tract infections in non-hospitalized children.* J Pediatr 1986;108(5):635-46.
14. Eskola J, Takala AK, Kilpi TM et coll. *Clinical evaluation of new pneumococcal vaccines: the Finnish approach.* Dev Biol Stand 1998;95:85-92.

15. Prober CG. *Central nervous system infections*. In: Behrman (ed). *Nelson's textbook of pediatrics*, 16th ed. W.B. Saunders Company, 2000.
16. LeBuhn CB, Doebbeling BN. *Pneumococcal infections*. In: Wallace RB, Doebbeling BN (eds). *Maxcy-Rosenau-Last's public health and preventive medicine*, 4th ed. Stamford, CT: Appleton and Lange, 1998:112-15.
17. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children*. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-95.
18. Lieu TA, Ray GT, Black SB et al. *Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children*. JAMA 2000;283(11):1460-68.
19. Bigham M, Hoefer M. *Comparing benefits and risks of immunization*. Can J Public Health 2001;92(3):173-77.
20. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD et al. *Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine*. J Infect Dis 1999;180:1171-76.
21. Dagan R. *Effect of vaccine on antibiotic-resistant* **S. *pneumoniae*** *carriage and spread* (abstract 072). Second International Symposium of Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Sun City, South Africa, 2000.
22. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS et al. *Five hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness*. Risk Anal 1995;15(3):369-90.

Source: *D Moore, MDCM, MHSc, Community Medicine Residency Program, Department of Health Care and Epidemiology, University of British Columbia, Vancouver, BC; M Bigham, MD, FRCPC, Canadian Blood Services, BC and Yukon Centre, Vancouver, BC, and Department of Health Care and Epidemiology, University of British Columbia, Vancouver, BC; D Patrick, MD, FRCPC, MHSc, Director, Communicable Disease Epidemiology, British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver, BC.*

15. Prober CG. *Central nervous system infections*. Dans : Behrman (éd). *Nelson's textbook of pediatrics*, 16e éd. W.B. Saunders Company, 2000.
16. LeBuhn CB, Doebbeling BN. *Pneumococcal infections*. Dans : Wallace RB, Doebbeling BN (éds). *Maxcy-Rosenau-Last's public health and preventive medicine*, 4e éd. Stamford, CT: Appleton and Lange, 1998:112-15.
17. Black S, Shinefield H, Fireman B et coll. *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children*. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-95.
18. Lieu TA, Ray GT, Black SB et coll. *Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children*. JAMA 2000;283(11):1460-68.
19. Bigham M, Hoefer M. *Comparing benefits and risks of immunization*. Can J Public Health 2001;92(3):173-77.
20. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD et coll. *Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine*. J Infect Dis 1999;180:1171-76.
21. Dagan R. *Effect of vaccine on antibiotic-resistant* **S. *pneumoniae*** *carriage and spread* (abstract 072). Second International Symposium of Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Sun City, South Africa, 2000.
22. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS et coll. *Five hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness*. Risk Anal 1995;15(3):369-90.

Source : *D Moore, MDCM, MHSc, Programme de résidence en médecine communautaire, Département des soins de santé et de l'épidémiologie, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B.; D^r M Bigham, FRCPC, Société canadienne du sang, Centre de la C.-B. et du Yukon, Vancouver, C.-B. et Département des soins de santé et de l'épidémiologie, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, C.-B.; D^r D Patrick, FRCPC, MHSc, directeur, Communicable Disease Epidemiology, British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver, C.-B.*

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Paulson, Editor-in-Chief, (613) 957-1788
Marion Pogson, Editor, (613) 954-5333
Pamela Fitch, French Editor, (613) 952-3299
Francine Boucher, Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
Scientific Publication and Multimedia Services
130 Colonnade Rd, A.L. 6501G
Ottawa, Ontario K1A 0K9

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: $100 (plus applicable taxes) in Canada; $133 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2003

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Paulson, Rédactrice en chef, (613) 957-1788
Marion Pogson, Rédactrice, (613) 954-5333
Pamela Fitch, Rédactrice française, (613) 952-3299
Francine Boucher, Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :
Rédactrice
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publications scientifiques et multimédias, 130, rue Colonnade, I.A. 6501G
Ottawa (Ontario) K1A 0K9.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 100 $ (et frais connexes) au Canada; 133 $ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2003